

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. R. Schröder

HYPERLIPOPROTEINÄMIEN UND PERIPHERE
ARTERIELLE DURCHBLUTUNGSSTRÖRUNGEN:
HÄUFIGKEIT, TYPENVERTEILUNG, ABHÄNGIGKEIT
VON ALTER UND GESCHLECHT

EINE RETROSPEKTIVE UNTERSUCHUNG

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Elke Renate Kissling, geb. Müller-Wiefel
aus Danzig

1976

Aus: der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Klinikum
Steglitz

Geschäftsführender Professor Dr. R. SCHRÖDER
Direktor:

HYPERLIPOPROTEINÄMIEN UND PERIPHERE
ARTERIELLE DURCHBLUTUNGSSTÖRUNGEN:
HÄUFIGKEIT, TYPENVERTEILUNG, ABHÄNGIG-
KEIT VON ALTER UND GESCHLECHT.

EINE RETROSPEKTIVE UNTERSUCHUNG

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Elke Renate KISSLING, geb. Müller-Wiefel
aus Danzig

Referent: Professor Dr. R. Schröder

Koreferent: Professor Dr. Neuhaus



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fach-
bereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 9.1.1976

U. K. gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
A) Einleitung	1
B) Literaturübersicht	6
C) Problemstellung	17
D) Methodik	19
E) Ergebnisse	27
F) Diskussion	44
G) Zusammenfassung	50
H) Literaturverzeichnis	52

E I N L E I T U N G

=====

Wegen des raschen Anstiegs der Morbiditäts- und Mortalitätsziffern in Bezug auf Herz- und Gefäßkrankheiten, wobei ursächlich die Arteriosklerose an erster Stelle steht, hat in den letzten Jahren bei der Suche nach den Entstehungsursachen der Arteriosklerose die Frage möglicher Risikofaktoren immer größere Bedeutung erlangt. Neben der durch die Beantwortung dieser Fragen vielleicht gegebenen Möglichkeit einer kausalen und nicht nur symptomatischen Therapie arteriosklerotischer Gefäßerkrankungen, gilt dies besonders für die Präventivmedizin, um durch frühzeitiges Erkennen und nach Möglichkeit Ausschalten der Risikofaktoren, die Manifestation degenerativer Gefäßerkrankungen zu verhindern oder zumindest zu verzögern.

Unter Risikofaktoren versteht man Erkrankungen und auch Lebensgewohnheiten, die mit größter Wahrscheinlichkeit die Entwicklung einer Arteriosklerose fördern.

Die große Bedeutung des Hypertonus, des Nikotinabusus und des Diabetes mellitus für das Entstehen der Arteriosklerose ist schon seit längerem bekannt. Inwieweit auch die Harnsäurediathese, die Adipositas und körperliche Inaktivität eine Rolle spielen, ist fraglich.

In den letzten Jahren konzentrierte sich das Interesse in besonderem Maße auf die Störungen des Fettstoffwechsels als Risikofaktor. Es gibt heute keinen Zweifel mehr an der pathogenetischen Bedeutung bestimmter Fettstoffwechselstörungen bei der Coronarsklerose. Fettstoffwechselstörungen sind weit verbreitet und übertreffen z. B. die Häufigkeit des manifesten Diabetes mellitus deutlich, sie können somit eine quantitative Bedeutung als Risikofaktor haben. Zur weiteren Klärung der pathogenetischen Bedeutung der

Fettstoffwechselstörungen sind Langzeitstudien zur Beantwortung der Frage notwendig, ob nach therapeutischer Senkung erhöhter Serumlipide arteriosklerotische Gefäßerkrankungen seltener auftreten als bei einer unbehandelten Vergleichsgruppe.

Fettstoffwechselstörungen müssen wie der Diabetes mellitus im Zusammenhang gesehen werden mit dem beispielsweise in unserem Lande vorliegenden Luxuskonsum und der damit verbreiteten Übergewichtigkeit. Hier wird eine besondere Schwierigkeit bei der Beurteilung der Wertigkeit einzelner Risikofaktoren deutlich, da sie häufig gemeinsam auftreten und dann in ihrer die Arteriosklerose auslösenden oder fördernden Wirkung, nicht voneinander zu trennen sind. Die Kombination verschiedener Risikofaktoren, wie z. B. Diabetes mellitus mit Hypertonus oder Adipositas steigert das Risiko des Einzelnen in beträchtlichem Maße. Aus dem heutigen Wissen um die Risikofaktoren der Arteriosklerose ergibt sich die Forderung, beim Vorliegen degenerativer Gefäßerkrankungen nach den bekannten Risikofaktoren zu suchen.

Die im Rahmen der Arteriosklerose-Forschung klinisch bedeutsamen Fettstoffwechselstörungen sind die Hypercholesterinämie und die Hypertriglyzeridämie. Die Serumlipide (Triglyzeride, Cholesterin und Phosphatide) liegen im Serum an Proteine gebunden vor, sie stellen Durchgangsstationen des Fetttransportes dar. Aus der Bindung an Eiweiß ergibt sich der Begriff der Lipoproteine bzw. der Hyperlipoproteinämie im Falle einer pathologisch erhöhten Konzentration im Serum. Desweiteren ermöglicht die Bindung der Fette an Eiweiß eine elektrophoretische Trennung der verschiedenen Lipoproteine in 1. Chylomikronen, 2. Prä-Beta-Lipoproteine, 3. Beta-Lipoproteine und 4. Alpha-Lipoproteine.

Bei einer Trennung nach Dichteklassen mit Hilfe der Ultrazentrifuge ergeben sich die Begriffe:

1. VLDL = very low density lipoproteins, entsprechend den Prä-Beta-Lipoproteinen,

2. LDL = low density lipoproteins, entsprechend den Beta-Lipoproteinen und

3. HDL = high density lipoproteins, entsprechend den Alpha-Lipoproteinen.

Partikelgröße und Lipidgehalt steigen von den Alpha-Lipoproteinen zu den Chylomikronen an, Dichte und Eiweißgehalt nehmen ab. Die Phosphatide werden vorwiegend in den Alpha- und Beta-Lipoproteinen transportiert, Cholesterin hauptsächlich in den Beta-Lipoproteinen und die Triglyzeride in den Prä-Beta-Lipoproteinen und Chylomikronen. Ein Anstieg der Beta-Lipoproteine bedeutet also in erster Linie eine Hypercholesterinämie, ein Anstieg der Chylomikronen bzw. der Prä-Beta-Lipoproteine eine Hypertriglyzeridämie.

Entsprechend den unterschiedlichen Lipoproteinveränderungen können durch die Elektrophorese charakteristische Lipoproteinmuster gefunden werden. Aus einem solchen Muster kann wesentlich mehr Information gewonnen werden, als aus der Bestimmung einzelner Lipide allein.

Allerdings kann durch die Lipidelektrophorese nicht zwischen primären und sekundären Hyperlipoproteinämien unterschieden werden. Sekundäre Hyperlipoproteinämien treten symptomatisch auf bei:

entgleistem Diabetes mellitus, Hypothyreose, Nephrotischem Syndrom, Cholestase, Alkoholabusus, akuter Pankreatitis und Glykogenspeicherkrankheiten.

Ihre Behandlung beschränkt sich auf die Therapie des Grundleidens, mit seiner Besserung geht auch die Hyperlipoproteinämie zurück. Hypertriglyzeridämien treten außerdem bei kohlenhydrat- und kalorienreicher Ernährung auf. Findet sich eine Fettstoffwechselstörung nach Ausschluß der eben genannten Erkrankungen, so spricht man von primärer Hyperlipoproteinämie. Der Nachweis eines

Erbganges unterstützt die Diagnose einer primären Form.

Nachdem die Bedeutung der Hypercholesterinämien bzw. der Hypertriglyceridämien als Risikofaktoren der Arteriosklerose erkannt war, ergab sich ein für die Klinik entscheidender Fortschritt aus den Untersuchungen von FREDRICKSON, der aufbauend auf die Lipidelektrophorese die Hyperlipoproteinämien differenzierte, und in verschiedene Typen einteilte. Einzelnen Typen kommt hierbei ein besonders hohes Maß an Arteriosklerosegefährdung zu, d. h. speziell sie müssen als Risikofaktoren berücksichtigt werden. Außerdem kann in Abhängigkeit von dem festgestellten Typ der Hyperlipoproteinämie eine differenzierte diätetische und medikamentöse Therapie eingeleitet werden.

Nach FREDRICKSON unterscheidet man folgende Typen:

Typ I: sogenannte primäre, familiäre fettinduzierte Hyperlipoproteinämie mit alleiniger Erhöhung der Chylomikronen, der exogenen Triglyzeride. Das Plasma ist milchig (Abrahmeffekt). Als Ursache konnte ein Mangel an Lipoprotein-Lipase (Klärfaktor) festgestellt werden. Die Erkrankung ist sehr selten, ein gesteigertes Arterioskleroserisiko scheint nicht vorzuliegen. Die Therapie besteht in einschneidender Reduktion der Fettzufuhr.

Typ IIa: Hypercholesterinämie mit alleiniger Erhöhung des Cholesterins (in der Lipidelektrophorese Erhöhung der Beta-Lipoproteine). Das Serum ist klar. Das Arterioskleroserisiko (vor allem der Coronarsklerose) ist sehr hoch. Die diätetische Therapie besteht in einer Reduktion der Cholesterinzufuhr sowie in einer Beschränkung des Fettanteils an der Gesamtkalorienzahl auf unter 40 %, es sollen vorwiegend ungesättigte Fettsäuren zugeführt werden.

Medikamentös kommen Nikotinsäure und ihre Derivate, Cholestyramin, D-Thyroxin und eventuell Clofibrat in Frage.

Typ IIb: Hier findet sich im Gegensatz zum Typ IIa auch eine Erhöhung der endogenen Triglyzeride (der Prä-Beta-Lipoproteine).

Typ III: Auch bei diesem Typ findet sich die gleichzeitige Erhöhung von Cholesterin und Triglyzeriden. Es liegt ein anormales Beta-Lipoprotein vor, das die Dichte von Prä-Beta-Lipoproteinen (VLDL) hat. Die Diagnose, d. h. die Abgrenzung vom Typ IIb und eventuell vom Typ IV kann nur durch die kombinierte Anwendung von Lipidelektrophorese und Ultrazentrifuge erfolgen. Das Arteriosklerose-Risiko ist sehr hoch. Diätetisch soll cholesterinarme und an ungesättigten Fettsäuren reiche Kost eingehalten werden, die Kohlenhydrate sollen reduziert werden. Medikamentös kommt vorwiegend Clofibrat in Frage.

Typ IV: Kohlenhydratinduzierte Hyperlipoproteinämie. Dieser Typ ist häufig. Es findet sich vorwiegend eine Erhöhung der endogenen Triglyzeride (Prä-Beta-Lipoproteine), jedoch kann auch das Cholesterin mäßig stark erhöht sein. Pathogenetische Einzelheiten sind bisher nicht bekannt. Das Arterioskleroserisiko ist hoch. Bei der Therapie muß vor allem auf eine Reduktion der Kohlenhydrate geachtet werden, medikamentös kommen Clofibrat und Nikotinsäure in Frage.

Typ V: Es liegt eine Erhöhung der Chylomikronen und der endogenen Triglyzeride vor, auch das Cholesterin kann mäßig erhöht sein. Die Erkrankung ist seltener. Diätetisch soll kalorienarme Kost eingehalten werden. Medikamentös kann mit Nikotinsäure und Clofibrat behandelt werden.

L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T

=====

1. Risikofaktoren

Durch Retrospektiv- und Prospektiv-Studien ist es heute gesichert, daß für die Entstehung bzw. Progredienz der degenerativen Gefäßerkrankungen sogenannte Risikofaktoren eine entscheidende Rolle spielen. Risikofaktoren I. Ordnung sind Zigarettenrauchen, arterielle Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen. Zu den Risikofaktoren II. Ordnung zählen Diabetes mellitus, Adipositas, Gicht bzw. Hyperurikämie sowie mangelnde körperliche Bewegung.

In der Mehrzahl der Fälle degenerativer Gefäßerkrankungen findet sich eine Kombination von zwei oder mehreren Risikofaktoren.

SCHETTLER fand bei einer sekundären Präventivstudie (Prüfung von Depot-Reparin in seiner Wirkung auf den Ablauf des Herzinfarktes), daß 96 % der untersuchten Männer, die alle einen Herzinfarkt durchgemacht hatten, mindestens einen der genannten Risikofaktoren aufwiesen (40). WIDMER, HARTMANN, DUCHOSAL und PLECHL konnten zeigen, daß von 277 Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen nur 18 keinen Risikofaktor aufwiesen, bei über der Hälfte der Patienten lagen 2 oder mehrere Risikofaktoren vor. Demgegenüber hatten Gefäßgesunde im Vergleichskollektiv in 75 % keinen oder nur einen Riskofaktor. Die gleiche Untersuchung belegt, daß sich periphere arterielle Durchblutungsstörungen und coronare Herzkrankheit bei den gleichen Patienten häufen, und daß die für die coronare Herzkrankheit gültigen Risikofaktoren auch bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen gehäuft vorkommen (53). Zu dem gleichen Ergebnis, daß die Risikofaktoren, die für die coronare

Herzkrankheit gültig sind, auch bei der Entwicklung degenerativer Gefäßprozesse in den extrakraniellen übrigen Gefäßabschnitten wirksam sind, gelangt auch EPSTEIN (15).

Die Bedeutung von Risikofaktoren für die Entwicklung degenerativer Gefäßerkrankungen ergibt sich auch aus den epidemiologischen Untersuchungen von S. HEYDEN (23), R. HILL (24,25) sowie BRAUNSTEINER, SANDHOFER und SAILER (8).

Die genannten Risikofaktoren wurden zunächst vorwiegend bei der Untersuchung der coronaren Herzkrankheit beachtet, erst in den letzten Jahren richtete sich das Interesse zunehmend auf ihre Bedeutung für die Entwicklung der peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen.

2. Periphere arterielle Durchblutungsstörungen und Hyperlipoproteinämien

Die Mehrzahl der Untersuchungen wurde retrospektiv durchgeführt. Aus den Differenzen zwischen Patienten-Gruppen mit peripherer arterieller Durchblutungsstörung und "gefäßgesunden" Vergleichskollektiven wurde auf die Bedeutung einzelner Faktoren für die Entwicklung atherosklerotischer Gefäßerkrankungen geschlossen.

Prospektivstudien, bei denen zu Beginn der Untersuchung die Probanden keine atherosklerotischen Gefäßerkrankungen aufwiesen, sind dagegen seltener.

Retrospektiv - Studien:

Solche Untersuchungen über die Zusammenhänge zwischen peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen reichen zum Teil schon Jahre zurück. So fanden BEYER, MAY und SAILER bei etwa 20 % von Patienten mit gesicherten peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen eine

Erhöhung von Cholesterin oder Triglyzeriden bzw. von beidem (4).

Zu dem Ergebnis, daß sich bei peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen gehäuft eine Erhöhung der Blutfette findet, kamen auch NOBBE und HILD (38) sowie JUERGENS, BARKER und HINES (26).

In neueren Arbeiten fällt auf, daß weitgehend übereinstimmend Fettstoffwechselstörungen bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen in deutlich höherem Prozentsatz gefunden werden als zuvor angenommen.

WOLLENWEBER, DOENECKE, GRETEN, HILD, NOBBE, SCHMIDT und WAGNER sahen in 31 % eine Erhöhung der Serumlipide (eine Typisierung wurde nicht vorgenommen) und zwar in 4,5 % eine isolierte Cholesterin-Erhöhung, in 19 % eine Erhöhung nur der Triglyzeride und in 8 % eine gleichzeitige Erhöhung von Cholesterin und Triglyzeriden (54).

KREMER, NIEMCZYK, POEPLAU und NICOLESCU fanden sogar in 41,9 % eine Hyperlipoproteinämie gegenüber 24 % bei einem Kontrollkollektiv (Alter der Patienten 40 bis 69 Jahre). Der Typ IIa fand sich in 7,9 % (8 % in der Kontrollgruppe), der Typ IIb in 9,0 % (3,2 % in der Kontrollgruppe), der Typ IV in 25 % (12,8 % in der Kontrollgruppe) (36).

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch GREENHALGH, ROSENGARTEN, MEVART, LEWIS, CALMAN und MARTIN. Sie sahen bei 37,3 % der Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen eine Hyperlipoproteinämie (4,3 % Typ IIa, 3 % Typ IIb, 30 % Typ IV), beim "gefäßgesunden" Vergleichskollektiv nur in 6 % (20).

WIDMER, HARTMANN, DUCHOSAL und PLECHL bestimmten die Gesamt-Beta-Lipoproteide sowie das Cholesterin. Während 39 % der Verschußkranken eine Erhöhung der Gesamt-Betalipoproteide aufwiesen (gegenüber 17,5 % der Arteriengesunden), ergab sich bei der Bestimmung des Cholesterins kein signifikanter Unterschied: Es fand sich bei Verschußkranken zu 20,5 %, bei Gesunden zu 16 % erhöht (53).

Alle Retrospektiv-Studien zeigen also eine deutliche Häufung von Fettstoffwechselstörungen bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen, wobei unabhängig vom Alter ganz besonders für die Triglyzeride der Unterschied zu Gefäßgesunden deutlich wird.

Prospektiv - Studien

GORDON und KANNEL fanden im Rahmen der Prospektivstudie von FRAMINGHAM, daß bei hohen Cholesterin-Ausgangswerten die Entwicklung von peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen gesteigert ist (19).

3. Periphere arterielle Durchblutungsstörungen und Hypertonus

Der Einfluß eines arteriellen Hypertonus auf die Entwicklung degenerativer Gefäßerkrankungen ist unumstritten. Jedoch scheinen einzelne Gefäßprovinzen, insbesondere die cerebralen Gefäße in besonderem Maße diesem Einfluß ausgesetzt zu sein.

Es ließen sich aber auch Zusammenhänge zwischen peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen und Hypertonie nachweisen, wobei Vergleiche zwischen einzelnen Untersuchungen dadurch erschwert werden, daß die Hypertonie unterschiedlich definiert wird

WIDMER, HARTMANN, DUCHOSAL und PLECHL fanden bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen in 19,5 % der Fälle einen Hypertonus gegenüber 12 % bei Arteriengesunden (53). Zu ähnlichen Ergebnissen, nämlich dem Vorliegen eines Hypertonus bei etwa einem Fünftel der Gefäßkranken gegenüber etwa einem Zehntel der Gefäßgesunden, kamen auch JUERGENS, BARKER und HINES (26) sowie BEGG (2).

WOLLENWEBER, DOENECKE, GRETEN, HILD, NOBBE, SCHMIDT und WAGNER fanden bei 34 % ihrer Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen einen Hypertonus, wobei als Kriterium ein diastolischer Wert über 90 mm Hg angesetzt wurde (54).

Eine sehr ähnliche Häufung eines Hypertonus bei peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen, nämlich in 31,6 % der Fälle, ermittelten auch HASSE und NOBBE (zitiert nach NOBBE und HILD (38)).

Auch in der FRAMINGHAM-Studie wird die Hypertonie als sicherer Risikofaktor auch für die Arteriosklerose der peripheren Arterien angenommen.

4. Periphere arterielle Durchblutungsstörungen und Rauchen

Ein direkter Einfluß des Zigarettenrauchens auf die Entwicklung peripherer arterieller Durchblutungsstörungen wurde in der Prospektivstudie von FRAMINGHAM eindeutig nachgewiesen. Bei Rauchern trat eine Claudicatio intermittens fast 3 mal häufiger auf als bei Nichtrauchern, das Risiko nahm mit der Zahl der gerauchten Zigaretten und mit dem

Alter zu, Frauen erkrankten später (27).

WIDMER, HARTMANN, DUCHOSAL und PLECHL (53) kommen zu folgenden Ergebnissen: Im Gegensatz zu 69,2% der GefäßGesunden sind 87 % der Gefäßkranken Raucher, dieser Unterschied ist statistisch signifikant. Bedeutsam ist hierbei, daß der tägliche Zigarettenkonsum bei den GefäßGesunden deutlich niedriger ist (12,6 Zigaretten pro Tag) als bei den Gefäßkranken (17,6 Zigaretten pro Tag). Betrachtet man nur die starken Raucher (über 20 Zigaretten pro Tag), so wird der Unterschied noch deutlicher: Nur 7,3 % der Patienten ohne periphere arterielle Durchblutungsstörungen waren starke Raucher im Gegensatz zu 25,6 % der Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen.

Auch JUERGENS, BARKER und HINES (26) fanden einen eindeutigen Zusammenhang zwischen Zigarettenrauchen und der Entwicklung von peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen. Die gefundenen Prozentzahlen entsprechen etwa denen von WIDMER und Mitarbeitern.

HASSE (21) fand unter Verschlußkranken 99,6 % Raucher, wobei allerdings auch Patienten mit sehr geringem Zigarettenkonsum einbezogen wurden, was sich aus dem durchschnittlichen täglichen Konsum von nur 6,7 Zigaretten ergibt.

WEISS (51) sah, daß 70 % seiner Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen Raucher waren. Setzt man das Risiko eines Nichtraucher gleich 1,00, so hatten Männer, die länger als 5 Jahre nicht geraucht hatten ein Risiko von 1,09, Frauen ein Risiko von 1,06. Männer, die weniger als

5 Jahre nicht geraucht hatten, zeigten ein Risiko von 2,16, Frauen von 1,70. Männer, die weniger als 20 Zigaretten rauchten, hatten ein Risiko von 4,37, Frauen von 5,15. Männer, die durchschnittlich 20 Zigaretten rauchten, hatten ein Risiko von 6,41, Frauen von 11,53. Männer, die mehr als 20 Zigaretten rauchten zeigten schließlich ein Risiko von 9,05 gegenüber den Nichtraucher, Frauen ein Risiko von 15,56.

Entsprechend den angeführten Untersuchungen wird heute ein direkter Zusammenhang zwischen peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen und Zigarettenrauchen von keinem anderen Autor mehr angezweifelt.

5. Periphere arterielle Durchblutungsstörungen und Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus kann zu einer spezifisch diabetischen Mikroangiopathie führen.

Die Frage, ob für die Entwicklung einer Makroangiopathie die diabetische Stoffwechsellage selbst, oder die häufig begleitende Hypertriglyzeridämie die entscheidende Bedeutung hat, ist heute noch nicht entschieden.

Daß der Diabetes mellitus als wichtiger Riskofaktor gewertet werden muß, zeigt z. B. die FRAMINGHAM-Studie: Diabetiker erkrankten nach 12jähriger Beobachtung 3 1/2 mal so häufig an einer coronaren Herzkrankheit als Nicht-Diabetiker.

SIEVERS et al. fanden unter 1530 Patienten, die einen Myocardinfarkt durchgemacht hatten, einen 5 mal

höheren Prozentsatz an Diabetikern als in der Gesamtbevölkerung (47).

Auch bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen zeigt sich, daß der Prozentsatz an Diabetikern im Vergleich zur Morbidität der Gesamtbevölkerung deutlich erhöht ist.

WOLLENWEBER, DOENNECKE, GRETEN, HILD, NOBBE, SCHMIDT und WAGNER fanden bei 112 Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen in 23,1 % einen manifesten Diabetes mellitus (54). Sie konnten damit ein schon früher aufgrund einer Untersuchung von 286 Verschußkranken durch NOBBE und HILD mitgeteiltes Ergebnis bestätigen (38).

WIDMER, HARTMANN, DUCHSAL und PLECHL sahen bei 277 Verschußkranken in 25 % einen manifesten und in 16 % einen subklinischen Diabetes mellitus (53).

Zu weitgehend gleichen Ergebnissen (manifeste Diabetes mellitus in 20 bis 25 % bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen kamen auch BERNSTEINER und GOTTSTEIN (3). BEYRER, MAY und SAILER (4) sowie FLORA (12). GESER, ZIEGERT, HESS und MEHNERT fanden bei 87 Patienten mit obliterierender Angiopathie in 46 % einen subklinischen Diabetes mellitus (Patienten mit manifestem Diabetes wurden bei der Untersuchung ausgeschlossen. Orale Glukosebelastung mit 100 g Glukose. 1-Stunden-Grenzwert 180 mg%, 2-Stunden-Grenzwert 140 mg%). Eindeutige Beziehung zwischen dem subklinischen Diabetes und Alter, Körpergewicht bzw. erhöhtem Blutdruck ließ sich nicht herstellen (17).

Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangte auch KNICK, der bei 72 Patienten mit Myocardinfarkt und peripheren

Gefäßverschlüssen in über 50 % einen subklinischen Diabetes mellitus nachwies (iv-Glukosebelastung bzw. Tolbutamid-Test) (34).

6. Periphere arterielle Durchblutungsstörungen und Übergewicht

SCHETTLER rechnet das Übergewicht zu den Risikofaktoren 2. Ordnung (40), jedoch konnte ein Zusammenhang zwischen isoliertem Übergewicht und Arteriosklerose bisher nicht nachgewiesen werden. Allerdings könnte das Übergewicht insbesondere in Kombination mit dem Diabetes mellitus und mit Fettstoffwechselstörungen sowie dem Hypertonus eine Rolle spielen.

In der FRAMINGHAMSTUDIE zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Coronarinsuffizienz und Myocardinfarkt auf der einen und Übergewicht auf der anderen Seite. Übergewichtige litten lediglich häufiger unter Angina pectoris (28).

WIDMER et al. fanden bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen in 14,8 % ein Übergewicht gegenüber 15,4 % bei Gefäßgesunden. Allerdings lag der Anteil der Übergewichtigen unter den 35- bis 44-jährigen Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen mit 26 % deutlich höher als unter den gleichaltrigen Gefäßgesunden (14 %) (53).

Auch WOLLENWEBER et al. (54), BEGG (2), JUERGENS et al. (26) sowie SCHWARZ und LELLOUCH (44) fanden keine Häufung von Übergewicht bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen.

7. Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus und Fettstoffwechselstörungen

Da das gleichzeitige Auftreten verschiedener Risikofaktoren das Arteriosklerose-Risiko erheblich erhöht, spielt die Frage nach eventuellen Zusammenhängen zwischen einzelnen Faktoren eine bedeutende Rolle.

Für den Diabetes mellitus und bestimmte Fettstoffwechselstörungen sind solche Zusammenhänge eindeutig nachgewiesen. Die häufige Konzidenz von Hyperlipoproteinämien des Typ IV mit einer diabetischen Stoffwechsellage ist - unabhängig vom Vorliegen arterieller Gefäßerkrankungen - durch die Untersuchungen von GLUECK (18) und TZARGOURNIS (49) belegt. Entsprechende Ergebnisse ermittelten auch HEINLE (22) sowie KNITTLE und AHRENS (35).

Auch GESER, ZIEGERT, HESS und MEHNERT (17) fanden eine signifikante Erhöhung der mittleren Triglyzerid-Konzentration bei Diabetikern gegenüber Nichtdiabetikern, während sich bezüglich des Cholesterinspiegels keine Unterschiede zeigten.

Umgekehrt findet man beim manifesten Diabetes mellitus (auch nach guter Einstellung der diabetischen Stoffwechsellage) häufig eine Hyperlipoproteinämie des Typ IV (VOGELBERG und GRIES) (50). Ausgehend von 20 Patienten ohne manifesten Diabetes mellitus, bei denen eine Triglyzeriderhöhung festgestellt worden war, sahen BRAUNSTEINER et al. bei 9 dieser Patienten einen sicheren subklinischen Diabetes mellitus, bei 7 weiteren einen wahrscheinlichen subklinischen Diabetes, nur 4 Patienten waren unauffällig (Tolbutamid-Test) (7).

KLEMENS und v. LÖWIS of MENAR konnten bei Patienten mit MYOCARDINFARKT ebenfalls eine enge Beziehung zwischen bestimmten Fettstoffwechselstörungen und diabetischer Stoffwechsellaage feststellen. 57,5 % ihrer Patienten mit manifestem Diabetes mellitus hatten eine Hyperlipoproteinämie vom Typ IV, 10 % vom Typ IIb, 7,5 % vom Typ IIa, 25 % wiesen keine Fettstoffwechselstörung auf. Infarkt-Patienten mit subklinischem Diabetes mellitus zeigten in 54 % den Typ IV, in 26 % den Typ IIb, in 5 % den Typ IIa, 15 % hatten keine Fettstoffwechselstörung. Bei umgekehrter Betrachtung ergaben sich entsprechende Befunde: Patienten mit einer Hyperlipoproteinämie vom Typ IV wiesen in deutlich höherem Maße einen manifesten bzw. subklinischen Diabetes mellitus auf als Patienten mit einer Hyperlipoproteinämie anderen Typs bzw. mit normalen Blutfettwerten (37).

Zu etwas unterschiedlichen Ergebnissen kamen REIMER, KREMER und MÜLLER, die bei 400 Diabetikern (34 Patienten mit subklinischem, 366 Patienten mit manifestem Diabetes mellitus) Triglyzeride und Cholesterin bestimmten. Etwa 60 % zeigten in der Lipidelektrophorese ein pathologisches Muster, wobei auffiel, daß der Typ IV und die Typen IIa + b mit jeweils etwa 24 % gleich häufig auftraten (etwa 12 % nicht einzuordnende Typen). Der Typ IIa war unabhängig von der Dauer des Diabetes mellitus, vom Alter der Patienten und von der Einstellungsqualität des Diabetes mellitus. Er nahm bei den Männern mit steigendem Körpergewicht ab. Mit steigendem Körpergewicht und schlechter Einstellung des Diabetes mellitus nahm die Häufigkeit der Typen IIb und IV zu, auch sie waren jedoch unabhängig von der Dauer des Diabetes mellitus und vom Alter der Patienten (39).

Die engen Zusammenhänge zwischen Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels und des Fettstoffwechsels erfordern, daß bei nachgewiesener diabetischer Stoffwechsellage auch nach einer Fettstoffwechselstörung gesucht wird und umgekehrt.

PROBLEMSTELLUNG

=====

Der Vergleich der in der Literaturübersicht zitierten Retrospektiv-Studien bei peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen zeigt teilweise divergierende Ergebnisse. Dabei fällt auf, daß insbesondere die Bedeutung von erhöhten Cholesterinwerten unterschiedlich beurteilt wird.

Für diese unterschiedlichen Ergebnisse können verschiedene Faktoren verantwortlich sein:

1. Die Auswahlkriterien der Patientengruppen und der "gefäßgesunden" Vergleichskollektive.
2. Die Nichtbeachtung des gleichzeitigen Vorliegens einer coronaren Herzkrankheit neben peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen.
3. Die Untersuchung unterschiedlicher Altersgruppen und eine unterschiedliche Geschlechtsverteilung.
4. Die Verwendung unterschiedlicher oberer Grenzwerte für die Serumlipide.

Eine Differenzierung der Fettstoffwechselstörungen in die verschiedenen Hyperlipoproteinämie-Typen wurde in den genannten Untersuchungen nicht durchgeführt.

In der vorliegenden Arbeit wurden 258 Patienten aus der Chirurgischen Gefäßambulanz, bei denen periphere arterielle Durchblutungsstörungen klinisch (Claudicatio intermittens) und bei über 75 % der Fälle auch angiographisch gesichert waren, daraufhin untersucht, ob und in welcher Häufigkeit bei ihnen folgende Risikofaktoren vorliegen:

Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie mit Differenzierung in die verschiedenen Hyperlipoproteinämie-Typen nach FREDRICKSON, arterieller Hypertonus, Zigarettenkonsum, Übergewicht sowie manifester oder subklinischer Diabetes mellitus.

Die Untersuchung wurde getrennt für verschiedene Altersgruppen, sowie getrennt für Männer und Frauen durchgeführt. Außerdem wurde auf das gleichzeitige Vorliegen einer coronaren Herzkrankheit geachtet. Zusammenhänge zwischen den einzelnen Hyperlipoproteinämie-Typen und einer diabetischen Stoffwechsellaage wurden untersucht.

Als Vergleichskollektiv dienten 350 Patienten aus der Medizinischen Poliklinik, bei denen sich keine degenerativen Gefäßkrankheiten nachweisen ließen.

Die durchgeführten Untersuchungen sollten die Frage beantworten, ob sich ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Hyperlipoproteinämien und peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen findet, ferner sollte geklärt werden, ob hierbei bestimmte Typen der Hyperlipoproteinämien eine besondere Rolle spielen, und ob eine Abhängigkeit von Alter und Geschlecht besteht.

M E T H O D I K

=====

Patientenauswahl

- a) Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen

Untersucht wurden 258 Patienten (66 Frauen und 192 Männer) aus der Gefäßsprechstunde der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Steglitz der FU Berlin, bei denen klinisch und/oder angiographisch (Angiographie in ca. 75 %) periphere arterielle Durchblutungsstörungen gesichert waren, wobei entzündliche Gefäßveränderungen ausgeschlossen wurden. Die Patienten wurden in zwei verschiedene Altersgruppen eingeteilt:

Altersgruppe 55 Jahre: 146 Männer
54 Frauen
Altersgruppe 55 Jahre: 46 Männer
12 Frauen

Ein Teil der Patienten hatte nach EKG und Anamnese einen Myokardinfarkt durchgemacht. In der nachfolgenden Tabelle ist die Zahl der Patienten mit Myokardinfarkt (n) und ihr prozentualer Anteil in der jeweiligen Altersgruppe angegeben. Für die Einteilung der Patienten in die beiden Altersgruppen war das Manifestationsalter der peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen entscheidend.

Tab. 1: Häufigkeit von Myokardinfarkt bei den Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen

	$\leq$ 55 Jahre		> 55 Jahre	
	n	%	n	%
Männer	26	30,6	42	39,3
Frauen	7	28,0	10	24,4
gesamt	33	30	52	35

b) Vergleichskollektive ohne nachweisbare degenerative Gefäßveränderungen

Zum Vergleich dienten

1. 350 Patienten - zur Hälfte Frauen und zur Hälfte Männer - ähnlicher Alterszusammensetzung, die stichprobenartig aus der Medizinischen Poliklinik des Klinikum Steglitz der FU Berlin ausgewählt wurden, für die Häufigkeit von Fettstoffwechselstörungen,
2. 1.050 nach Zufallskriterien ausgewählte Patienten der Medizinischen Poliklinik, die in 2 Altersgruppen von 55 Jahren und jünger und älter als 55 Jahre unterteilt wurden, für die Häufigkeit eines manifesten Diabetes mellitus und eines Hypertonus.

Untersuchungen

1. Lipidanalytik:

Die venösen Blutuntersuchungen erfolgten nach 12-stündiger Nahrungskarenz. Die Patienten waren nicht antilipämisch vorbehandelt (Diät oder Medikamente). Um ernährungsbedingte Lipiderhöhungen auszuschließen, wurden im Abstand von mindestens 2 Wochen 3 Kontrollen durchgeführt.

Die Blutproben wurden 30 Min. auf 4° C abgekühlt und dann 15 Min. zentrifugiert. Um eine Gerinnung der Proben zu verhindern, wurden die Zentrifugengläser mit Heparin benetzt (kein Verdünnungseffekt). Das überstehende Plasma wurde bis zum Gebrauch bei 4° C aufbewahrt, verwendet wurde nur frisches und hämolysefreies Plasma. In jeder Plasmaprobe wurden die Triglyzeride mit Glyzerokinase enzymatisch-optisch (15, 42) und das Gesamtcholesterin mit einer modifizierten Liebermann-Burchardt-Reaktion quantitativ bestimmt; beide sind in Testkombinationen der Fa. Boehringer & Söhne, Mannheim, erhältlich (Bestell-Nr. TC-GL 15989 TNAA und TC-CH Nr. 159949).

a) Lipoprotein-Elektrophorese

Bei erhöhten Lipidwerten wurden Lipoprotein-Elektrophoresen auf Zelluloseacetat-Membranen angefertigt, um die verschiedenen Hyperlipoproteintypen nach FREDRICKSON zu bestimmen (33).

Einschränkend muß gesagt werden, daß die Lipid-Elektrophorese zwar im typischen Fall im Zusammenhang mit der Triglyzerid-Cholesterin-Konzentration im Serum ohne densitometrische Auswertung eine Typeneinteilung ermöglicht, da die Bande der erhöhten Lipidfraction sich deutlich abhebt. In Zweifelsfällen wurden jedoch quantitative Lipoproteinanalysen mit Hilfe der präparativen Ultrazentrifuge durchgeführt. (31, 32).

Prinzip der Methode:

Die elektrophoretische Fraktionierung der Lipoproteine ähnelt der Auftrennung der Serumproteine. Unterschiedlich ist die Färbe- und Entfärbetechnik. Die Anfärbung erfolgt mit Ölrot-O, einem Diazo-Farbstoff, und betrifft nur den Lipidanteil der Lipoproteine. Der auf den anderen Teilen der Zelluloseacetat-Membran befindliche Farbstoff wird mit Natriumhypobromit weggebleicht. Auf den durch ein Transparenzbad durchsichtig gemachten Streifen sind die einzelnen Banden zu erkennen, die Streifen können densitometrisch semiquantitativ ausgewertet werden (33).

b) Präparative Ultrazentrifugierung

Während die Lipoproteinelektrophorese bestenfalls semiquantitative Analysen verschiedener Lipoprotein-erhöhungen ermöglicht, ergibt die Fraktionierung einzelner Lipoproteine mit Hilfe der präparativen Ultrazentrifuge die Möglichkeit quantitativer Aussagen über die im einzelnen Fall erhöhten Lipoproteine. Wie schon bei

der Besprechung der Lipidelektrophorese dargestellt, hat dies besondere Bedeutung für die Differenzierung des Typs III sowie für die Abgrenzung des Typs IIB vom Typ IV (31, 32).

Prinzip der Methode und Arbeitsvorschrift:

In Lösungen deren Dichte niedriger ist als die der Lipoproteine können Lipoproteine zum Sedimentieren in Lösungen mit höherer Dichte zum Flotieren gebracht werden. Die Sedimentations- bzw. Flotationsrate ist von der Dichte, Größe und Form der Lipoproteine abhängig.

4 ml Plasma werden mit 0,9 prozentiger NaCl-Lösung auf 12,5 ml Endvolumen aufgefüllt ($D = 1,006$) und anschließend bei 4°C und 40.000 RPM in der Ultrazentrifuge zentrifugiert.

Nach 20 Stunden setzen sich in der Probe drei Phasen ab:

1. Eine überstehende Phase, die diejenigen Lipoproteinen enthält, die spezifisch leichter als das Medium sind, die VLDLp. Läßt man diese elektrophoretisch wandern, so kommt eine Prä-Beta-Bande zur Darstellung.
2. Eine klare, breite Zwischenschicht mit nur sehr geringer Lipidkonzentration.
3. Eine unterstehende Phase, die diejenigen Lipoproteine enthält, die spezifisch schwerer als das Medium sind, die LDLP und die HDLP. Die LDLP entsprechen den Beta-Lipoproteinen, die HDLP den Alpha-Lipoproteinen.

Die Volumina des Über- und des Unterstandes werden bestimmt, die beiden Phasen werden getrennt. Die Reinheit der Fraktionen wird elektrophoretisch überprüft.

In der Fraktion der VLDLP ($D = 1,006$) werden die Cholesterin- und Triglyzeridkonzentrationen bestimmt sowie der Quotient Triglyzeride: Cholesterin gerechnet. Bei Verdacht auf Typ III wird die elektrophoretische Mobilität der VLDLP zum eventuellen Nachweis des "floating-beta" (Darstellung einer breiten Beta-Bande) geprüft.

In der unterstehenden Phase wurde vor und nach Präzipitation der LDL mit Manganchlorid und Heparin die Cholesterinkonzentration bestimmt (9). Durch Differenzbildung wurde die Konzentration des Cholesterinanteils der LDL, als Beta-Cholesterin bezeichnet, für das Plasma berechnet.

Die Differenzierung der verschiedenen Hyperlipoproteinämie-typen erfolgte wie in der Tabelle 2 angegeben.

Die obere Normgrenze der Cholesterinkonzentration wurde in Anlehnung an SCHILLING (41) wie in der Tabelle 3 angegeben in Beziehung zum Alter des Patienten gesetzt. Die obere Normgrenze der Triglyzeridkonzentration wurde unabhängig vom Alter auf 170 mg/100 ml Serum festgesetzt.

TABELLE 3:

Alter	<40	40 - 49	50 - 59	60 - 69
	Jahre	Jahre	Jahre	Jahre
Obere Normgrenze des Cholesterins in mg %	250	270	290	300

Tab. 2: Schema zur Differenzierung der verschiedenen Hyperlipoproteinämie-Typen

- a) hochgradige Form
b) geringgradige Form

Chylo. = Chylomikronen; β bzw. prä- β = β - bzw. prä- β -Lipoproteine;
Konzentration $\downarrow$ = erniedrigt, n = normal, $\uparrow$ = erhöht, $\uparrow\uparrow$ = stark erhöht

	Typ I	IIa	IIb	III	IV	V
Serum	rahmig	klar	klar bis trübe	klar bis trübe	klar bis trübe bis milchig	milchig bis rahmig
Triglyceride	a) $\uparrow\uparrow$ b) $\uparrow$	n.	$\uparrow$	$\uparrow$	a) $\uparrow\uparrow$ b) $\uparrow\uparrow$	$\uparrow$ $\uparrow$
Cholesterin	a) $\uparrow$ b) n.	$\uparrow$	$\uparrow$	$\uparrow$	a) $\uparrow$ b) n.	$\uparrow$
Lipoprotein-Elektrophorese	Chylo.	β $\uparrow$	β $\uparrow$ prä- β $\uparrow$	breite β -Bande	prä- β $\uparrow$	Chylo. prä- β $\uparrow$
Triglycerid-/Cholesterin-Quotient der VLDL	6-10	4-6	4-6	1	4-6	6-10
β -Cholesterin	n	$\uparrow$	$\uparrow$	n	n. $\downarrow$	$\downarrow$

Zum Ausschluß sekundärer Hyperlipidämien (43) wurden routinemäßig folgende Laboruntersuchungen durchgeführt: Transaminasen, Billirubin, alkalische Phosphatase, Gesamt-Eiweiß mit Elektrophorese, Kreatinin im Serum, Harnsäure, Nüchternblutzucker bzw. Glukose-Toleranz-Testung, BSG und Urinstatus.

Bei Vorliegen eines manifesten Diabetes mellitus wurden die Lipiduntersuchungen erst nach guter Einstellung des Diabetes durchgeführt. Der Alkoholkonsum und die Einnahme von Ovulationshemmern wurden erfragt.

2. Diabetes mellitus

Entsprechend den Richtlinien der Schweizerischen Diabetes Gesellschaft (48) wurde ein manifester Diabetes mellitus dann angenommen, wenn der Nüchternblutzucker (Hexokinase-Reaktion) bei mehrfacher Bestimmung über 1,2 g/l lag.

Zur Klärung des eventuellen Vorliegens eines subklinischen Diabetes mellitus wurde eine intravenöse Glukosebelastung mit 0,5g Glukose/kg durchgeführt und der K-Wert nach den Angaben von SCRIBA (45, 46) ermittelt. Die Patienten wurden nach dem K-Wert in 3 Gruppen eingeteilt:

1. K-Wert unter 1,0: Subklinischer Diabetes mellitus
2. K-Wert 1,0 bis 1,2: grenzwertig
3. K-Wert über 1,2: normal

3. Arterieller Blutdruck

Entsprechend den Kriterien der WHO für epidemiologische Studien (55) erfolgte eine Einteilung in drei Gruppen:

- Normbereich: systolisch 139 mm Hg und niedriger und
diastolisch 89 mm Hg und niedriger.
- Grenzbereich: systolisch 140 mm Hg bis 159 mm Hg und/oder
diastolisch 90 mm Hg bis 94 mm Hg.
- Hypertonie: systolisch 160 mm Hg und höher und/oder
diastolisch 95 mm Hg und höher.

4. Rauchgewohnheiten

Entsprechend ihren Rauchgewohnheiten wurden die Patienten
in 4 Gruppen eingeteilt:

1. Nichtraucher
2. Schwache Raucher: bis zu 10 Zigaretten pro Tag
3. Mittelstarke Raucher: 11 - 20 Zigaretten pro Tag
4. Starke Raucher: über 20 Zigaretten pro Tag

5. Übergewicht

Bei allen Patienten wurden Körpergröße und Körpergewicht
gemessen. Ausgehend vom Idealgewicht (nach Statist.Bull.
Metrop.Life Insur.Co. in "Wissenschaftliche Tabellen
Geigy", 7. Auflage) wurde das relative Körpergewicht in
Prozent vom Idealgewicht (= 100 %) berechnet. (Bezogen
wurde auf das mittlere Idealgewicht bei mittelschwerem
Körperbau).

Die Patienten wurden in 3 Gruppen eingeteilt:

1. Normalgewichtige Patienten: $\pm$ 10 % vom Idealgewicht
2. Übergewichtige Patienten: + 11 bis + 30 %
vom Idealgewicht
3. Stark übergewichtige
Patienten: mehr als + 30 %
vom Idealgewicht

ERGEBNISSE
=====

1. Hyperlipidämien

Von den insgesamt 258 Patienten (Männer und Frauen) mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen hatten 151 (58,5 %) erhöhte Cholesterin und/oder Triglyzeridwerte.

Beim Vergleichskollektiv lag der prozentuale Anteil deutlich niedriger (22 %) (Abb. 1)

Erhöhte Triglyzeridwerte lagen in dem Gesamtkollektiv der Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen bei 123 Patienten = 47,7 % vor. (Vergleichskollektiv 20 %). Erhöhte Cholesterinwerte lagen bei 94 Patienten = 36,4 % vor (Vergleichskollektiv 9 %).

Eine gleichzeitige Erhöhung von Triglyzerid- und Cholesterinwerten fand sich bei 66 Patienten = 25,6 %.

Eine isolierte Erhöhung der Triglyzeride lag bei 57 Patienten = 22,1 % vor.

Eine isolierte Erhöhung des Cholesterins fand sich bei 28 Patienten = 10,9 %.

Abhängigkeit von Alter und Geschlecht:

In der Tabelle 4 ist der prozentuale Anteile der Hypercholesterin-bzw. Hypertriglyzeridämien getrennt für Männer und Frauen in zwei verschiedenen Altersgruppen (55 Jahre oder jünger bzw. über 55 Jahre) dargestellt.

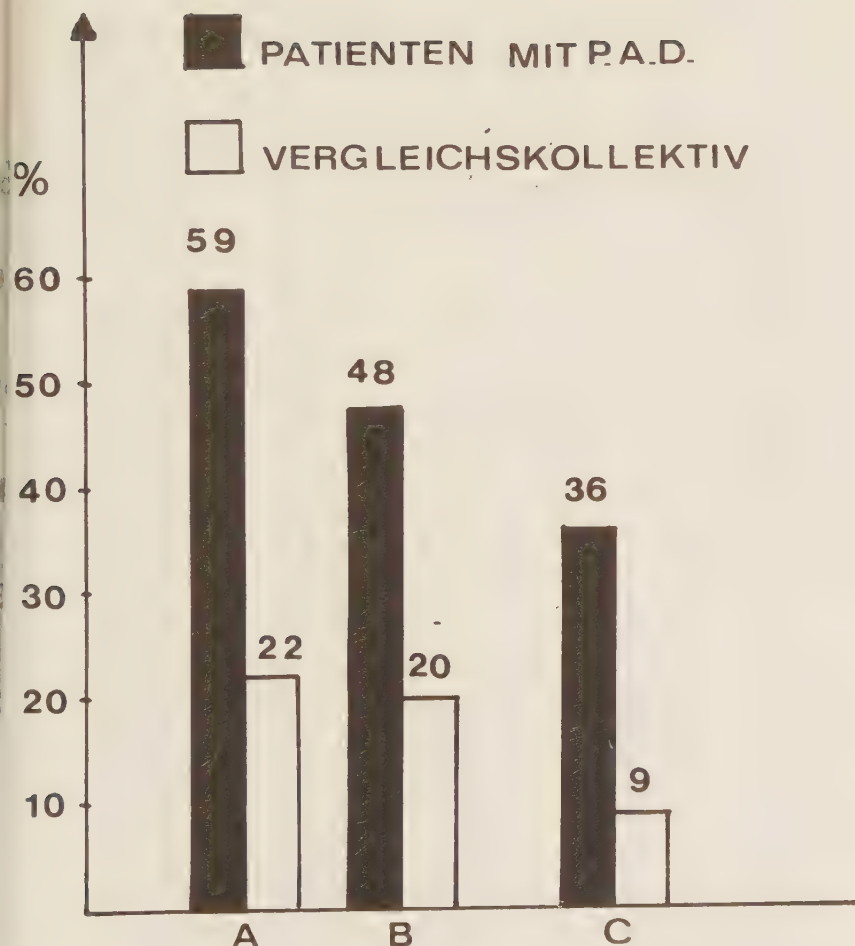


Abb. 1:

Häufigkeit von Hyperlipidämien bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen und dem Vergleichskollektiv ohne nachweisbare degenerative Gefäßerkrankungen.

Angegeben ist der prozentuale Anteil der Probanden mit erhöhten Lipidkonzentrationen (A), mit erhöhten Triglyzerid- (B) und Cholesterinwerten (C).

Tab. 4: Häufigkeit erhöhter Lipid-, Triglyzerid- und Cholesterinwerte bei den Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht. Angegeben sind die prozentualen Anteile in den jeweiligen Patientenkollektiven (= 100 %)

Patientengruppen	erhöhte Lipide (%)	isoliert erhöhte Triglyzeride (%)	isoliert erhöhtes Cholesterin (%)	Triglyzeride und Cholesterin erhöht (%)
Männer gesamt (n = 192)	57	22	7	27
≤ 55 Jahre = (n = 46)	67	26	9	33
> 55 Jahre (n = 146)	53	21	7	25
Frauen gesamt (n = 66)	64	21	21	21
≤ 55 Jahre = (n = 12)	83	17	33	33
> 55 Jahre (n = 54)	59	22	18	19

In der Altersgruppe der 55jährigen oder jüngeren Patienten lagen bei den Männern erhöhte Triglyzerid- und/oder Cholesterinwerte in 67,4 % vor, bei den Frauen in 83,3 %. In der Altersgruppe der über 55 Jährigen war der prozentuale Anteil niedriger (bei den Männern 53,4 %, bei den Frauen 59,3 %).

Erhöhte Triglyzeridwerte waren insgesamt häufiger als erhöhte Cholesterinwerte.

2. Hyperlipoproteinämien

a) Gesamtkollektiv

Im Gesamtkollektiv konnten Hyperlipoproteinämien vom Muster des Typ IV am häufigsten nachgewiesen werden (35,3 % aller Patienten). Hyperlipoproteinämien vom Muster des Typ II lagen in 20 % aller Fälle vor (Typ IIa in 10,4 % und Typ IIb in 9,3 %). Der Typ III war dagegen seltener (3,5 %). Ein Typ I oder V fanden sich nicht.

Gegenüber dem Vergleichskollektiv (s. Abb. 2) fanden sich bei den Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen 2 bis 3 mal häufiger Hyperlipoproteinämien vom Muster der Typen IV, IIa und IIb.

Bei der getrennten Untersuchung der Gesamtkollektive der Männer und Frauen zeigten sich keine prinzipiellen Unterschiede in der Häufigkeit der verschiedenen Hyperlipoproteinämietypen (s. Tabelle 5). Hyperlipoproteinämien vom Muster des Typ IV waren am häufigsten, ihnen folgten der Typ IIa und dann der Typ IIb.

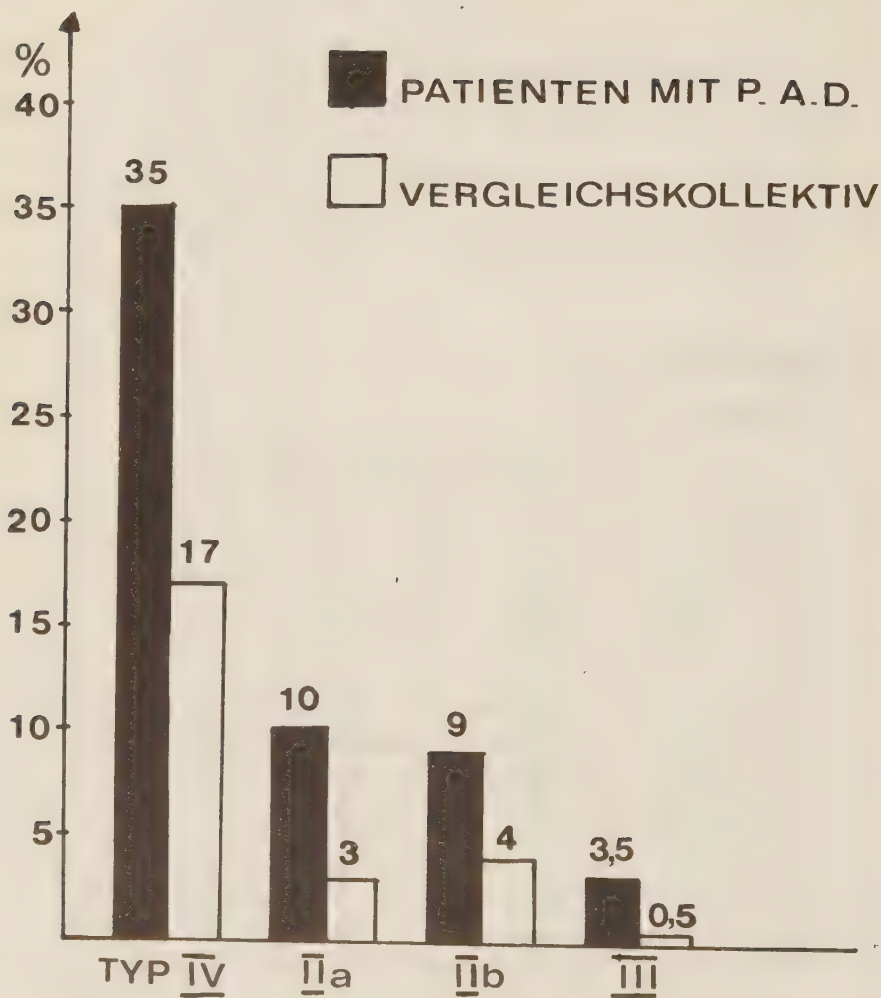


Abb. 2:

Häufigkeit verschiedener Hyperlipoproteinämie-Typen bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen und dem Vergleichskollektiv ohne nachweisbare degenerative Gefäßerkrankungen. Angegeben sind die prozentualen Anteile der Probanden mit Hyperlipoproteinämien vom Muster des Typ IV, Typ IIa, Typ IIb und Typ III in dem Gesamtkollektiv mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen bzw. dem Vergleichskollektiv (= 100 %).

Tab. 5.: Häufigkeit verschiedener Hyperlipoproteinämie-Typen nach FREDRICKSON bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht. Angegeben sind die prozentualen Anteile der Probanden mit Hyperlipoproteinämien vom Muster des Typ IV, Ia, Ib und II bzw. mit "normalen" Lipidkonzentrationen in den entsprechenden einzelnen Alters- und Geschlechtsgruppen (= 100 %).

M Ä N N E R				F R A U E N			
	Gesamt (n=192) %	55 Jahre (n = 46) %	55 Jahre (n = 146) %	Gesamt (n = 66) %	55 Jahre (m = 12) %	55 Jahre (n = 54) %	
Typ IV	37	44	35	30	25	31	
Typ IIa	7	6	7	22	33	19	
Typ IIb	9	9	9	11	25	7	
Typ III	4	7	3	3	-	4	
Normale Lipide	43	34	46	34	17	39	

b) Zusammenhänge zwischen den Hyperlipoproteinämie-Typen und Alter sowie Geschlecht

Die Tabelle 5 zeigt die Häufigkeit der verschiedenen Hyperlipoproteinämie-Typen bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen in zwei Altersgruppen (55jährige oder jüngere bzw. über 55jährige Patienten) sowie getrennt nach dem Geschlecht.

Bei den Männern überwiegt unabhängig vom Alter der Typ IV. Bei den Frauen kommt in der Altersgruppe der über 55 Jährigen der Typ IV ebenfalls am häufigsten vor, bei den 55 jährigen oder jüngeren Frauen überwiegt jedoch der Typ II (a und b). Allerdings ist die Fallzahl dieser Altersgruppe ($n = 12$) für eine schlüssige Aussage zu gering.

3. Diabetes mellitus

a) *Manifester Diabetes mellitus*

Eine manifeste diabetische Stoffwechsellage fand sich im Gesamtkollektiv in 20,9 % aller Fälle (54 Patienten).

In beiden Altersgruppen fand sich eine diabetische Stoffwechsellage in ähnlicher Häufigkeit (bei den 55jährigen oder jüngeren Patienten in 24,1 %, bei den über 55jährigen Patienten in 20 %).

Im Vergleichskollektiv war ein manifester Diabetes mellitus viel seltener (2,4 % der 55jährigen oder jüngeren Patienten bzw. 6,2 % der über 55 jährigen.)

b) Subklinischer Diabetes mellitus

Bei jedem 4. Patienten ohne manifesten Diabetes mellitus wurde eine intravenöse Glukosebelastung durchgeführt.

Von den untersuchten 51 Patienten hatten 20 einen subklinischen Diabetes mellitus (39,2 %).

Ein subklinischer Diabetes mellitus kam in der Altersgruppe der 55jährigen oder jüngeren Patienten ähnlich häufig vor (41 %) wie in der Altersgruppe der über 55jährigen Patienten (38 %).

Eine normale Glukosebelastung fand sich bei 47 % der untersuchten Patienten (45 % in der Altersgruppe der 55jährigen oder jüngeren Patienten, 48 % in der Altersgruppe der über 55jährigen Patienten).

Ein grenzwertiges Ergebnis fand sich in den beiden Altersgruppen in jeweils 14 %. (s. Tabelle 6)

c) Koinzidenz von Diabetes mellitus und Hyperlipoproteinämien

aa) Manifester Diabetes mellitus

Von den insgesamt 54 Patienten mit manifestem Diabetes mellitus hatten 38 (= 70,4 %) eine Hyperlipoproteinämie. Davon hatten 5 Patienten den Typ IIa, 6 Patienten den Typ IIb, 2 Patienten den Typ III und 25 Patienten den Typ IV.

Der prozentuale Anteil an Hyperlipoproteinämien bei Patienten ohne manifesten Diabetes mellitus war deutlich geringer (55,4 %). Diese Differenzen zwischen den Patienten mit und ohne manifesten Diabetes mellitus beruhen darauf, daß bei den Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Hyperlipoproteinämien vom Typ IV gehäuft vorkommen (46,3 % gegenüber 32,4 % bei Patienten ohne manifesten Diabetes mellitus).

Tab. 6.:

Ergebnisse intravenöser Glukosetoleranz-Testungen bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen ohne manifesten Diabetes mellitus.

Angegeben sind die prozentualen Anteile der Probanden mit normaler (K-Wert > 1.2), grenzwertiger (K-Wert $1,0-1,2$) bzw. erniedrigter (K-Wert $< 1,0$) Glukosetoleranz. Die Untersuchung wurde in zwei Altersgruppen durchgeführt.

Altersgruppe	K $< 1,0$ %	K $1,0-1,2$ %	K $> 1,2$ %
≤ 55 Jahre (n = 22)	41	14	45
> 55 Jahre (n = 29)	38	14	48

bb) Subklinischer Diabetes mellitus

Von den 20 Patienten, bei denen durch die intravenöse Glukosebelastung ein subklinischer Diabetes mellitus nachgewiesen wurde, hatten 17 (= 85 %) eine Hyperlipoproteinämie. Davon hatten 1 Patient den Typ IIa, 3 Patienten den Typ IIb, 2 Patienten den Typ III und 11 Patienten den Typ IV.

Bei den Patienten, bei denen die Glukosebelastung einen normalen K-Wert ergeben hatte, fand sich deutlich seltener eine Hyperlipoproteinämie (50 %) als bei den Patienten mit pathologischer Glukosebelastung.

Wie beim manifesten Diabetes mellitus beruhen diese Differenzen darauf, daß sich bei Patienten mit pathologischer Glukosebelastung gehäuft eine Hyperlipoproteinämie des Typ IV findet (55 % gegenüber 29,2 % bei Patienten mit normalem K-Wert).

4. Hypertonus

Von den 258 Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen hatten 98 (38 %) eine Erhöhung des arteriellen Blutdrucks. Bei Männern lag eine arterielle Hypertonie in 39 % (Vergleichskollektiv 39,3 %), bei den Frauen in 35,4 % aller Fälle vor (Vergleichskollektiv 37,3 %). Die Tabelle 7 gibt eine Übersicht über das Vorkommen normaler, grenzwertiger und erhöhter systolischer und diastolischer Blutdruckwerte in den beiden Altersgruppen.

Mit Ausnahme der über 55jährigen Frauen überwog deutlich die gleichzeitige Erhöhung des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Im Gegensatz zu den Frauen, bei denen die über 55jährigen etwa 1 1/2 mal so häufig einen Hypertonus aufwiesen als die jüngeren,

Tab. 7.:

Häufigkeit hypertoner Blutdruckwerte (A) bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht. Angegeben sind die prozentualen Anteile der Probanden mit arterieller Hypertonie in dem jeweiligen Kollektiv (= 100 %). Außerdem erfolgte eine weitere Aufteilung nach isolierter systolischer (B) und diastolischer (C) Hypertonie und in Fällen, bei denen gleichzeitig erhöhte systolische und diastolische Blutdruckwerte vorlagen (D).

	A	B	C	D	E	F
	Hypertonus insgesamt (%)	Systolische RR erhöht (%)	Diastolischer RR erhöht (%)	Systolischer und diastolischer RR erhöht (%)	Grenzwertige systolische oder diastolische RR-werte (%)	normale RR-Werte
Männer ≤ 55 Jahre (n = 46)	43	2	11	30	18	39
>55 Jahre (n = 146)	37	10	1	26	38	25
Frauen ≤ 55 Jahre (n = 12)	25	-	-	25	33	42
>55 Jahre (n = 54)	37	15	5	17	33	30

lag bei den über 55jährigen Männern ein Hypertonus etwas seltener vor als bei den jüngeren Patienten. Dies läßt sich dadurch erklären, daß sich bei den 55jährigen Männern etwa doppelt so häufig grenzwertige Blutdruckwerte fanden als bei den jüngeren Patienten, während bei den Frauen grenzwertige Blutdruckwerte in beiden Altersgruppen gleich häufig waren.

5. Rauchgewohnheiten

In der Tabelle 8 sind die Rauchgewohnheiten der Patienten aufgeteilt in vier Gruppen und in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht aufgezeigt.

Von den hier untersuchten Patienten waren nur 14,3 % Nichtraucher. Starke Raucher waren unter den Männern annähernd 3 mal so häufig wie unter den Frauen. Insgesamt war der Anteil der Männer auf die Gruppen "schwache Raucher" (29,5 %), "mittelstarke Raucher" (33,3 %) und "starke Raucher" (27,1 %) etwa gleichmäßig verteilt, während sich bei den Frauen der größte Prozentsatz unter den "schwachen Rauchern" fand.

6. Übergewicht

a) In der Tabelle 9 wurden die Patienten nach ihrem relativen Körpergewicht in drei verschiedene Gewichtsgruppen eingeteilt (1. relatives Körpergewicht unter 110 %, 2. relatives Körpergewicht 111 bis 130 %, 3. relatives Körpergewicht über 130 %). Im Gesamtkollektiv waren die prozentualen Anteile der Normgewichtigen und der Übergewichtigen etwa doppelt so hoch wie die der stark Übergewichtigen. Der Anteil der stark Übergewichtigen war jedoch bei den 55jährigen oder jüngeren Patienten doppelt so hoch (32,8 %) wie bei den 55jährigen (16 %).

Tab. 8: Rauchgewohnheiten bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen.
 Angegeben sind die prozentualen Anteile von Nichtrauchern, schwachen, mittelstarken und starken Rauchern, getrennt für Männer und Frauen in zwei verschiedenen Altersgruppen.

Patientengruppen	Nichtraucher %	R a u c h e r 10 Zigaretten/die 11-20 Zigaretten/die %		20 Zigaretten/die %
Männer insgesamt (n = 192)	11	29	33	27
≤ 55 Jahre (n = 46)	11	22	39	28
> 55 Jahre (n = 146)	10	32	31	27
Frauen insgesamt (n = 66)	26	39	24	11
≤ 55 Jahre (n = 12)	17	25	33	25
> 55 Jahre (n = 54)	28	43	22	7
Gesamtkollektiv (n = 258)	14	32	31	33

Tab. 9:

Relatives Körpergewicht bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen in Abhängigkeit vom Alter.
 Angegeben sind die prozentualen Anteile der Probanden mit Normalgewicht (≤ 10 %), mittlerem (11-30 %) und starkem Übergewicht (> 30 %) in zwei verschiedenen Altersgruppen.
 Berechnung des relativen Körpergewichtes - siehe Methodik.

	± 10 % des Idealgewichtes	11 - 30 % des Idealgewichtes	30 % des Idealgewichtes
≤ 55 (n = 58)	28	39	33
> 55 (n = 200)	42	42	16
Gesamt (n = 258)	38	42	20

b) Koinzidenz von Übergewicht und Hyperlipoproteinämien

Diese Zusammenhänge zeigt die Tabelle 10. Normgewichtige Patienten haben deutlich seltener eine Hyperlipoproteinämie (44,4 %) als übergewichtige (66,7 %) und stark übergewichtige (68,6 %) Patienten. Auch hier war der Typ IV weitaus am häufigsten. Es fand sich eine positive Korrelation zwischen steigendem Übergewicht und Häufigkeit des Typ IV.

c) Koinzidenz von Übergewicht und diabetischer Stoffwechsellage

aa) Manifester Diabetes mellitus

In der Tabelle 11 ist das Vorkommen eines manifesten Diabetes mellitus in Abhängigkeit vom Körpergewicht dargestellt. Mit steigendem Übergewicht nahm auch der prozentuale Anteil an gleichzeitig vorliegendem manifesten Diabetes mellitus zu.

bb) Subklinischer Diabetes mellitus

Bei 51 Patienten ohne manifesten Diabetes mellitus wurde eine intravenöse Glukosebelastung durchgeführt, bei 20 dieser Patienten fand sich ein subklinischer Diabetes mellitus: In der Tabelle 11 ist das Vorkommen eines subklinischen Diabetes mellitus in Abhängigkeit vom relativen Körpergewicht dargestellt.

Ein subklinischer Diabetes mellitus war in allen drei Gewichtsgruppen etwa gleich häufig vertreten.

Tab. 10:

Häufigkeit verschiedener Hyperlipoproteinämie-Typen bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen in drei getrennten Gewichtsgruppen. Angegeben sind die prozentualen Anteile der Probanden mit Hyperlipoproteinämien vom Muster des Typ IV, IIA, IIB, III und der Patienten mit "normalen" Plasmalipiden.

HYPERLIPOPROTEINÄMIE-TYPEN

Gewichtsgruppen	IIa %	IIb %	III %	IV %	Normale Plasmalipide %
+ 10 % des - Idealgewichts (n = 99)	8	11	-	25	56
11 - 30 % vom Idealgewicht (n = 108)	14	7	7	39	33
30 % vom Idealgewicht (n = 51)	7	9	4	49	31

Tab. 11:

Häufigkeit einer manifesten bzw. subklinischen diabetischen Stoffwechsellaage bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen in Abhängigkeit vom relativen Körpergewicht. Die Untersuchung wurde in drei verschiedenen Gewichtssgruppen durchgeführt (siehe Methodik). Angegeben sind die prozentualen Anteile der manifesten bzw. subklinischen Diabetiker in der jeweiligen Gewichtssgruppe.

	+ 10 % vom Idealgewicht %	11 - 30 % vom Idealgewicht %	30 % vom Idealgewicht %
manifestes Diabetes mellitus	18	21	26
subklinischer Diabetes mellitus	40	40	36

D I S K U S S I O N =====

1. Hyperlipidämien und Hyperlipoproteinämien

Ursächliche Zusammenhänge zwischen bestimmten Fettstoffwechselstörungen und der coronaren Herzkrankheit sind heute durch Prospektiv-Studien bewiesen, so zeigt sich z. B. eine positive Korrelation zwischen der Cholesterinkonzentration und der Morbidität der coronaren Herzkrankheit (28). Ähnliches wurde für die Serumtriglyzeride nachgewiesen (10).

Auch bei der Untersuchung der möglichen Untersuchungen peripherer arterieller Durchblutungsstörungen zeigt sich in allen neueren Retrospektiv-Studien eine Häufung von Fettstoffwechselstörungen bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen, wobei es sich weitgehend übereinstimmend um eine Erhöhung der Triglyzeride bzw. der Triglyzeride und des Cholesterins handelt. Der isolierten Cholesterinerhöhung kommt nach diesen Untersuchungen eine weit geringere Bedeutung zu (53, 54, 36, 20).

Hierzu im Gegensatz stehen neuere Auswertungen der Prospektiv-Studie von FRAMINGHAM, die auch der Cholesterinerhöhung eine Bedeutung als Risikofaktor für die Entwicklung der peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen zuweisen (19).

In der vorliegenden Studie zeigten 59 % der Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen eine Hyperlipidämie. Der prozentuale Anteil lag demnach deutlich höher als bei dem Vergleichskollektiv (22 %). Bei den Frauen hatten 64 %, bei den Männern 57 % erhöhte Lipidwerte.

In der Altersgruppe der jüngeren Patienten (≤ 55 Jahre) fanden sich häufiger Hyperlipidämien (Männer 67 %, Frauen 83 %) als in der Altersgruppe der älteren Patienten (> 55 Jahre) (Männer 53 %, Frauen 59 %). Allerdings ist die Aussage durch die geringen Fallzahlen in der Altersgruppe der jüngeren Patienten begrenzt.

Erhöhte Triglyzerid-Werte lagen beim Gesamtkollektiv (Männer und Frauen) in 48 %, erhöhte Cholesterin-Werte in 36 % aller Fälle vor; sie waren demnach wesentlich häufiger als beim Vergleichskollektiv (Triglyzerid-Erhöhung in 20 %, Cholesterin-Erhöhung in 8 %). Isolierte Triglyzeriderhöhungen konnten in 22 %, isolierte Cholesterinerhöhungen in 11 % aller Fälle nachgewiesen werden. Bei 26 % der Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen lagen gleichzeitig erhöhte Triglyzerid- und Cholesterinwerte vor. Eine Abhängigkeit der Triglyzerid- und Cholesterinkonzentrationen vom Alter und Geschlecht war nicht festzustellen. Nur bei den Frauen im Alter von 55 Jahren oder jünger fand sich bei einer allerdings kleinen Fallzahl wesentlich häufiger eine Hypercholesterinämie (67 %) als in der Altersgruppe der über 55jährigen Frauen (37 %).

Eine Hyperlipoproteinämie vom Typ IV konnte in 35 % (Gesamtkollektiv), die Typen IIa und IIb konnten in 10 % bzw. 9 %, der Typ III in 3,5 % nachgewiesen werden. Die Typen I und V fanden sich nicht. Eine Abhängigkeit der Typenverteilung von Alter und Geschlecht konnte nicht festgestellt werden. In beiden Altersgruppen (Männer und Frauen) überwog die Hyperlipoproteinämie vom Muster des Typ IV. Bei den Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen lag nur bei etwa 50 % der Fälle mit Hypercholesterinämie eine Erhöhung von Beta-Lipoproteinen vor. Bei der anderen Hälfte waren die erhöhten Cholesterinwerte Folge erhöhter Prä-Beta-Lipoproteine. In diesen Fällen lagen gleichzeitig erhöhte Triglyzerid- und Cholesterinwerte vor. Dementsprechend

finden sich wesentlich häufiger Hyperlipoproteinämien vom Muster des Typ IV als vom Typ II.

Es ist bekannt, daß arteriosklerotische Gefäßveränderungen häufig nicht auf eine Gefäßprovinz beschränkt bleiben, sondern oft generalisiert auftreten (52,53).

85 Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen dieser Untersuchung (33 % der Gesamtzahl) hatten nach Anamnese und EKG einen Myocardinfarkt durchgemacht. Die Patienten mit Infarkt zeigten nur wenig häufiger eine Hyperlipoproteinämie (61 %) als die Gruppe ohne Infarkt (57 %). Die Typenverteilung war bei beiden Patientengruppen ähnlich. Einerseits zeigten die gewonnenen Ergebnisse ein stark gehäuftes Auftreten von Hyperlipoproteinämien bei Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen, wobei dem Typ IV eine besondere Bedeutung zukommt.

Andererseits lagen Fettstoffwechselstörungen bei den hier untersuchten Patienten mit 59 % seltener vor, als es bei Patienten mit Herzinfarkt (70 - 75 %) beschrieben wird (37,30).

In jedem Fall wird beim Nachweis peripherer arterieller Durchblutungsstörungen die Suche nach Fettstoffwechselstörungen und auch nach arteriosklerotischen Gefäßkrankungen anderer Gefäßprovinzen erforderlich.

2. Diabetes mellitus

Ein manifester Diabetes mellitus lag bei den hier untersuchten Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen wesentlich häufiger vor als beim Vergleichskollektiv (21 % aller Fälle). Daneben konnte in 39 % ein subklinischer Diabetes mellitus nachgewiesen werden.

Eine Altersabhängigkeit konnte nicht festgestellt werden. Wertet man die Gruppe von 51 Patienten, bei denen eine Glukosetoleranztestung durchgeführt wurde, als repräsentativ für alle Patienten ohne manifesten Diabetes mellitus, so lag bei insgesamt 61 % der Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen eine diabetische Stoffwechsellage vor (manifest und subklinisch). Dazu kommt noch eine Gruppe von 14 %, bei der die Glukosebelastung verdächtige Werte ergab. Diese Befunde, besonders der Prozentsatz manifester Diabetiker, stimmen gut mit den Ergebnissen anderer Untersucher überein und weisen auf die Bedeutung des Diabetes als Risikofaktor hin (54, 38, 53, 3, 4, 12 17).

Wie von vielen Autoren beschrieben zeigte sich auch in dieser Untersuchung eine häufige Koinzidenz von Diabetes mellitus mit Hyperlipoproteinämien, insbesondere vom Muster des Typ IV.

70 % der Patienten mit manifestem Diabetes mellitus hatten gleichzeitig eine Hyperlipoproteinämie (Patienten ohne manifesten Diabetes mellitus nur zu 55 %), wobei der Typ IV bei weitem überwog. Ein Typ IV lag bei den Patienten mit manifestem Diabetes mellitus in 46 % vor, gegenüber 32 % der Patienten ohne manifesten Diabetes mellitus. Ähnliche Zusammenhänge konnten bei den Patienten mit subklinischem Diabetes mellitus nachgewiesen werden. 85 % dieser Patienten hatten gleichzeitig eine Hyperlipoproteinämie, davon 65 % eine Hyperlipoproteinämie vom Typ IV.

Diese Befunde entsprechen den Ergebnissen anderer Autoren (18, 37, 49).

3. Hypertonus

Während der Kausalzusammenhang zwischen cerebrovasculären Erkrankungen mit einem Hypertonus anerkannt ist (1, 16, 29), erscheint ein solcher Zusammenhang bei den peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen noch nicht gesichert. Wohl nicht zuletzt wegen unterschiedlicher Definitionen des Hypertonus schwanken die von einzelnen Autoren angegebenen Prozentzahlen einer bei peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen gefundenen Hypertonie zwischen 20 und 35 % (2, 26, 38, 53, 54).

Ausgehend von den WHO-Kriterien (55) fand sich in der vorliegenden Untersuchung in 38 % der Fälle ein Hypertonus, bei Männern etwas häufiger als bei Frauen.

Gegenüber dem Vergleichskollektiv konnte keine Häufung von hypertonen Blutdruckwerten gefunden werden.

4. Rauchgewohnheiten

Bei den Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen fanden sich erschreckend viele Raucher. Nur 14 % der Patienten waren Nichtraucher. Entsprechende Prozentzahlen werden von vielen anderen Autoren angegeben (21, 26, 51, 53).

Die Bedeutung des Zigarettenrauchens für die Entwicklung peripherer arterieller Durchblutungsstörungen wird allgemein anerkannt (11, 27, 51).

5. Übergewicht

Übereinstimmend konnte bisher weder in Retrospektiv- noch in Prospektiv-Studien ein Zusammenhang zwischen isoliertem Übergewicht und peripheren arteriellen Durch-

blutungsstörungen nachgewiesen werden (2, 26, 28, 44, 53, 54). Lediglich dem häufigen Zusammentreffen des Übergewichts mit anderen Risikofaktoren wie z. B. Diabetes mellitus und Hypertonus kann evtl. eine Bedeutung beigemessen werden, da das Übergewicht zur Manifestation dieser Erkrankung wie auch von Fettstoffwechselstörungen führen kann (5, 6, 14, 40).

In der vorliegenden Untersuchung waren 38 % der Patienten normalgewichtig ($\pm$ 10 % des Idealgewichtes). 42 % wiesen ein Übergewicht von + 11 bis + 30% des Idealgewichtes auf, 20 % ein Übergewicht von über + 30 % des Idealgewichtes.

Bei der Prüfung des Zusammentreffens von Übergewicht und Fettstoffwechselstörungen ergab sich, daß mit steigendem Übergewicht die Zahl der gleichzeitig vorliegenden Fettstoffwechselstörungen stieg, und daß der Typ IV überwog.

Dagegen fanden sich die meisten Patienten mit manifestem bzw. subklinischem Diabetes mellitus nicht in der Gruppe der stark Übergewichtigen sondern in der Gruppe mit einem Übergewicht von + 11 bis + 30 %.

Z U S A M M E N F A S S U N G

=====

In Form einer Retrospektiv-Studie wurde bei 258 Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen die Häufigkeit von Hyperlipoproteinämie-Typen in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht untersucht. Des weiteren wurde das Vorkommen anderer Risikofaktoren für degenerative Gefäßerkrankungen (Diabetes mellitus, Hypertonus, Rauchen und Übergewicht) erfaßt.

Hyperlipoproteinämien, insbesondere vom Muster des Typ IV, konnten bei den Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen deutlich häufiger nachgewiesen werden, als bei dem "gefäßgesunden" Vergleichskollektiv. Eine manifeste und subklinische diabetische Stoffwechsellage lag bei den Patienten mit peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen ebenfalls gehäuft vor, während bezüglich hypertoner Blutdruckwerte gegenüber dem Vergleichskollektiv keine Unterschiede festgestellt werden konnten. Besonders auffallend war der hohe prozentuale Anteil starker Raucher. Zusammenhänge zwischen einzelnen Faktoren (Diabetes mellitus, relatives Körpergewicht, Hyperlipoproteinämie) wurden untersucht.

Die Bedeutung der einzelnen Risikofaktoren für die Entwicklung der peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen auf dem Boden einer Arteriosklerose wurde diskutiert.

TEILERGEBNISSE WURDEN BEREITS MIT ERLAUB-
NIS DES FACHBEREICHES VORPUBLIZIERT (56).

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. BAKER, A. B.,
IANNONE, A.: Cerebrovascular disease VII.
A study of etiologic mechanisms.
Neurology 11, 23 (1961)
2. BEGG, T.B.: Characteristics of men with
intermittent claudication.
Practitioner 194 (1965), 202
3. BERNSMEIER, A.,
GOTTSTEIN, U.: Periphere arterielle Gefäßstenosen
und -verschlüsse.
Internist 6 (1965), 207
4. BEYER, K.,
MAY, R.,
SAILER, S.: Blutlipide und Glukosetoleranz bei
100 Pat. mit arteriosklerotischem
Verschluß an den unteren Extremitäten.
Wien, Klin. Wschr. 80 (1968), 392
5. BIERMANN, E.L.,
BAGDADE, J. D.,
PORTE, D.: Obesity and Diabetes.
Americ. J. Clin. Nutr. 21,
1934 (1968)
6. BOTTERMANN, P.,
SCHWARZ, K.,
SCHULZE-SÖLDE, R.,
DAMBACHER, M.: Untersuchungen über den Fett-
stoffwechsel bei der Fettsucht.
Diabetologica 1, 180 (1965)
7. BRAUNSTEINER, H.,
DI PAULI, R.,
SAILER, S.: Hyperlipämie und latenter Diabetes
millitus.
Klin. Wschr. 13 (1965) 715
8. BRAUNSTEINER, H.,
SANDHOFER, F.,
SAILER, S.: Primäre Hypertriglyzeridämie und
Atherosklerose.
Wien. Klin. Wschr. 22 (1969), 401
9. BURSTEIN, M.,
SAMAILLE, S.J.: Surundosage rapide du cholesterol
lié aux α - et aux β -Lipoprotéines
du sérum.
clin.chim.acta 609 (1960), 5
10. CARLSON, L.A.,
BÖTTIGER, L.E.: Ischaemic heart disease in
relations to fasting vlues of
plasma triglyceride and cholesterol.
Lancet 1972 I, 865
11. DAWBER, T.R.,
THOMAS, H.E., jr.: Prophylaxis of coronary heart disease,
stroke and peripheral atherosclerosis.
Annals of the New York Academy of
sciences. Vol. 149, Article 2.
1038 (1968)

12. FLORA, G.: Zur Häufigkeit der diabetischen Stoffwechsellaage bei stenosierenden Angiopathien der unteren Extremitäten. *Med. Welt* 17 (1966), 1365

13. EGGSTEIN, M.,
 KREUTZ, F.H.: Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. *Klin.Wschr.* 44, 262 (1966)

14. ENGELHARDT, A.: Metabolische Aspekte der Fettsucht. *Deutsche Med.Wschr.* 97, 161 (1972)

15. EPSTEIN, F.H.: Risikofaktoren der arteriellen Verschlußkrankheiten. *Verh.dtsch.Ges.inn.Med.* 78.Kongreß, Bergmann, München 1972

16. GERTLER, M.M.,
 RUSK, H.A.
 WHITER, H.H.,
 LEETMA, H.E.,
 EHRENKRANZ, M.: Ischemic cerebrovascular disease. The assesment of risk factors. *Geriatrics* 23, 135 (1968)

17. GESER, C.A.,
 ZIEGERT, V.,
 HESS.,
 MEHNERT, H.: Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel bei diabetischen und nichtdiabetischen Arteriosklerotikern. *Med. Klinik* 14 (1970), 664

18. GLUECK, C.J.,
 LEVY, R.J.,
 FREDRICKSON, D.S.: Immunoreactive insulin, glucosetolerance and carbohydrate inducibility in types II, III, IV and V hyperlipoproteinemia. *Diabetes* 11, 739 (1969)

19. GORDON, T.,
 KANDEL, W.B.: Predisposition to atherosclerosis in the head, heart and legs. The Framingham study. *J. Americ.Med. Ass.* 221, 661 (1972)

20. GREENHALGH, R.M.,
 ROSENGARTEN, D.S.,
 MERVART, I.,
 LEWIS, B.,
 CALNAN, J.S.,
 MARTIN, P.: Serum lipids and lipoproteins in peripheral vascular disease. *Lancet* 1971 / II, 947

21. HASSE, H. M.: Statist. Daten zur Prognose der arteriellen Verschlußkrankheiten. In Ratschow: *Angeiologie* (Stuttgart 1959), S. 609

22. HEINLE, R. A.,
 LEVY, R. I.
 FREDRICKSON, D.S.,
 GORLIN, R.: Lipid and carbohydrate anomalies in patients with angiographically documented coronary artery disease. *Amer. J. Cardiol.* 24, 178 (1969)

23. HEYDEN, S.: Epidemiology.
In: Schettler, Boyd:
Atherosclerosis.
Amsterdam-London-New York 1969,
S. 1969
24. HILD, R.: Arteriosklerose der Gliedmaßen.
In: Schettler, Sawald: Pathophysiologie und klin. Aspekte des Fettstoffwechsels.
(Stuttgart 1966), S. 207
25. HILD, R.: Epidemiologie, Pathogenese und Pathophysiologie der Arteriosklerose-Krankheit
Med. Welt 20 (1969) 2754
26. JUERGENS, I.L.,
BARKER, N.W.,
HINES, E.A. jr.: Arteriosclerosis obliterans. Review of 520 cases with special reference to pathogenic and prognostic factors, Circulation 21 (1960), 188
27. KANNEL, W.B.: An epidemiologic study of cerebrovascular disease.
Cerebral vascular diseases. 5th Conference, New York 1966, 53
28. KANNEL, W.B.,
WIDMER, L.K.,
DAWBER, T.R.: Gefährdung durch coronare Herzkrankheit.
Schweiz. Med. Wschr. Bd. 95 (1965), 18
29. KANNEL, W.B.: 9. International Congress of Cardiology.
San Francisco.
30. KLEMENS, U.H.,
LÖWIS of MENAR, P.,
BREMER, A.,
v.WNUCK, E.,
SCHRÖDER, R.: Hyperlipoproteinämien und Coronar-erkrankungen.
Klin. Wschr. 50 (1972), 139
31. KLEMENS, U.H.,
SCHMALBECK, J.: Qualitativer Vergleich der Lipoproteinelektrophorese auf Celluloseacetatmembranen mit der Fraktionierung von Lipoproteinen in der präoperativen Ultrazentrifuge.
Z. klin. Chemie, 8, 163 (1970)
32. KLEMENS, U.H.,
SCHMALBECK, J.: Quantitativer Vergleich der Lipoproteinelektrophorese auf Celluloseacetatmembranen mit der Fraktionierung von Lipoproteinen in der präoperativen Ultrazentrifuge.
Z. klin. Chemie 8, 166 (1970)

33. KLEMENS, U.H., SCHMALBECK, J.: Lipoprotein-Elektrophorese auf Celluloseacetat-Membranen. Eine für die klin. Routine geeignete analytische und semiquantitative Methode. Z.klin. Chem. 7, 540 (1969)
34. KNICK, B., LANGE, H.J., KÖSSLING, F., SKOLUDA, D., KREMER, G.: Frühdiabet. Lipodstoffwechselanomalien bei Myocardinfarkt und art. Verschußkrankheit. Deutsche Med. Wschr. 41 (1968), 1954
Carbohydrate Metabolism in Two Forms of Hyperglyceridemia. J. Clin. Invest. 43, 485 (1964)
35. KNITTLE, I.L., AHRENS, E.H. jr.: Hyperlipoproteinämien bei peripheren arteriellen Verschußkrankheiten. Münch. Med. Wschr. 115 (1973), Nr. 15, 662
36. KREMER, G.J., NIEMCZYK, H., POEPLAU, W., NICOLESCU, R.F.: Koinzidenz von Störungen des Kohlenhydrat-Stoffwechsels mit Hyperlipoproteinämie-Typen bei Patienten mit Herzinfarkt. Arzneimittel-Forschung 22 (1972), 1819
37. v. LÖWIS of MENAR, P., KLEMENS, U.H.: Über Fettstoffwechselstörungen, Diabetes und Hypertonus bei Gliedmaßenarterienverschlüssen in Abhängigkeit von der Verschußlokalisierung. 3. Angiolog. Symposium, Kitzbühel, 1968
38. NOBBE, F., HILD, R.: Häufigkeit von Fettstoffwechselstörungen bei asymptomatischen und manifesten Diabetikern. Klin. Wschr. 51 (1973), 973
39. REIMER, F., KREMER, G.J., MÜLLER, D.: Der fettstoffwechselgestörte Gefäßkranke in der Praxis. Herz/Kreislauf 6, Nr. 8 (1974), 417
40. SCHETTLER, G.: Serum cholesterol and triglycerid. An epidemiological and pathogenesis interpretation. Amer. J. clin. Nutr. 22, 1933 (1969)
41. SCHILLING, P.J., CHRISTAKIS, G., ORBACH, A., BECKER, W.H.: Zur Methode der enzymatischen Neutralfettbestimmung in biolog. Material. Z. klin. Chem. 6, 156 (1968)
42. SCHMIDT, F.H., v. DAHL, K.:

43. SCHWANDT, P.: Die sekundären Hyperlipoproteinämien.
Münch.Med. Wschr. 115, 644 (1973)
44. SCHWARTZ, D.,
LELLOUCH, J.,
ANGUERA, G.,
RICHARD, I.L.: Tabac et autres facteurs étiologiques dans l'artériopathie oblitérante des membres inf. résultats d'une enquête rétrospective.
J. Atheroscler.Res 5 (1965) 302
45. SCRIBA, P.S.,
SCHWARZ, K.: Zur Früherfassung einer latenten diabetischen Stoffwechsellaage.
Münch. Med. Wschr. 1522 (1964), 35.
46. SCRIBA, P.C.,
SCHWARZ, K.,
HOFMANN, G.G.: Vergleich klinischer Methoden zur Erfassung der latenten Diabetes mellitus.
Dtsch. Med. Wschr. 753 (1966), 91
47. SIEVERS, J.,
BLOMQUIST, D.,
BJÖRK, G.: Studies on my myocardial infarkt in Malmö 1935 to 1954. Some clinical data with particular referenceto diabetes, menopause and heart rupture.
Acta Med. Scand. 1969 (1961), 95
48. TEUSCHER, A.,
RICHTERICH, E.: Neue schweizerische Richtlinien zur Diagnose des Diabetes mellitus.
Schweiz. Med. Wschr. 101, 345 (1971)
49. TZAGOURNIS, M.,
CHILES, R.,
RYAN, J.M.,
SKILLMANN, T.G.: Interrelationships of hyperinsulinsm and hypertriglyceridemia in young patients with coronary heart disease.
Circulation 38 (1968), 1156
50. VOGELBERG, K.H.,
GRIES, F.A.: Hyperlipoproteinämie bei Diabetes mellitus.
Münch.Med. Wschr. 115 (1973), Nr. 15, 650
51. WEISS, N.S.: Cigarettes smoking and arteriosclerosis obliterans: an epidemiologic approach.
Amer. J. of Epidemiology. Vol. 95,1.
52. WIDMER, L.K.: Morbidität an Gliedmaßenarterienverschluß bei 6400 Berufstätigen.
Basler Studie.
Bibl. cardiolo. 13 (1963)

53. WIDMER, L.K.,
HARTMANN, G.,
DUCHOSAL, F.,
PLECHL, S.-Ch.:
Risikofaktoren und Gliedmaßenar-
terienverschuß.
Dt. Med. Wschr. 94 (1969), 1107
54. WOLLENWEBER, J.,
DOENECKE, P.,
GRETEN, H., Hild., R.,
NOBBE, F.,
SCHMIDT, F.H.,
WAGNER, E.:
Zur Häufigkeit von Hyperlipidämie,
Hyperurikämie, Diabetes mellitus,
Hypertonie und Übergewicht bei
arterieller Verschußkrankheit.
Dsch. Med. Wschr. 103 (1971), 96
55. WORLD HEALTH
ORGANISATION
Hypertension and coronary heart
disease: Classification and criteria
for epidemiological studies.
Wld. Hlth. Org. techn. Rep. Ser. 168
(1959)
56. KLEMENS, U.H.,
KISSLING, E.,
V. LÖWIS OF MENAR, P.,
SCHRÖDER, R.,
BREMER, A.:
Primäre Hyperlipoproteinämien
bei Patienten mit Coronarerer-
krankung und peripheren arteriellen
Durchblutungsstörungen.
Verhandlungen der Deutschen Gesell-
schaft für innere Medizin, 78. Band
S. 1.342

Herrn Ass. Prof. Dr. U. KLEMENS möchte
ich für die Anregung zu dem Thema und
seine hilfreiche Unterstützung bei der
Abfassung der Arbeit herzlich danken.

Lebenslauf

Ich, Elke-Renate KISSLING, geb. Müller-Wiefel, wurde am 20.10.1938 in Danzig als Tochter des Dr. jur. Helmut Müller und seiner Ehefrau, Dr. rer. nat. Renate Müller-Wiefel, geboren.

1945 flüchtete meine Mutter mit uns Kindern aus Danzig nach Schleswig-Holstein. 1947 wurde ich eingeschult. Ab 1951 besuchte ich das Ostsee-Gymnasium Timmendorfer Strand, wo ich 1960 das Abitur ablegte.

1960 wurde ich zum Studium der Medizin in Freiburg zugelassen. Dort heiratete ich den damaligen Medizinstudenten Ulrich KISSLING. 1962 zogen wir mit unserem Sohn nach Berlin.

Als mein Mann seine Medizinalassistentenzeit beendet hatte, wurde ich im WS 1967/68 erneut zum Medizinstudium zugelassen. Hier, an der Freien Universität Berlin, bestand ich 1974 mein Staatsexamen. Im Oktober 1971 begann ich mit meiner Dissertation im Klinikum Steglitz, im Frühjahr 1972 wurden Teilergebnisse bereits vorpubliziert. Vom Februar 1975 bis Juni 1975 war ich als Medizinalassistentin auf der Inneren Abteilung des Maria-Trost-Krankenhauses in Berlin tätig und werde vom 1. September 1975 bis zum 30. April 1976 als Medizinalassistentin auf der Chirurgischen Abteilung des St. Joseph-Krankenhauses in Berlin-Tempelhof tätig sein. Ab 1.5.1976 werde ich nach meiner Approbation als Vollassistentin auf der I. Chirurgischen Abteilung des St. Joseph-Krankenhauses arbeiten.

